



[https://printo.it/pediatric-rheumatology/LU\\_FR/intro](https://printo.it/pediatric-rheumatology/LU_FR/intro)

# **Syndromes Périodiques Associés À La Cryopyrine (CAPS)**

Version de 2016

## **1. SYNDROMES PÉRIODIQUES ASSOCIÉS À LA CRYOPYRINE**

### **1.1 Qu'est-ce que c'est ?**

Les Syndromes Périodiques Associés à la Cryopyrine (CAPS) comprennent un ensemble de maladies inflammatoires, à savoir le Syndrome Auto-inflammatoire Familial au Froid (FCAS) ou Urticaire familial au froid, le Syndrome de Muckle-Wells (MWS) ainsi que le Syndrome Neurologique Cutané Articulaire Infantile Chronique (CINCA), aussi connu sous le nom de Maladie Inflammatoire Multisytémique à début Néonatal (NOMID). Dans un premier temps, ces syndromes ont été décrits comme des entités cliniques distinctes malgré quelques similarités sur le plan clinique : les patients présentent souvent des symptômes concordant comme la fièvre, des éruptions cutanées ressemblant à de l'urticaire (pseudo-urticaire) ainsi qu'une atteinte articulaire de gravité variable liée à une inflammation systémique. Ces trois maladies sont de gravité croissante: le FCAS représente la maladie la plus bénigne, le CINCA (NOMID) la plus grave alors que les patients souffrant de MWS ont un phénotype intermédiaire. Au niveau moléculaire, toutes ces maladies sont liées à des mutations d'un seul et même gène.

### **1.2 Quelle est la fréquence de cette maladie ?**

Les CAPS sont des maladies très rares touchant seulement quelques individus sur des millions et beaucoup de ces malades ne sont pas connus comme atteints de la maladie. Les cas de CAPS sont observés

---

dans le monde entier.

### **1.3 Quelles sont les causes de cette maladie ?**

Les CAPS sont des maladies génétiques. Le gène responsable de ces 3 entités cliniques (FCAS, MWS, CINCA/NOMID) est appelé CIAS1 (ou NLRP3) et code pour une protéine appelée cryopyrine. Cette protéine joue un rôle clé dans la réponse inflammatoire du corps humain. Si le gène est muté, il accentue la fonction de la protéine (gain de fonction), d'où une stimulation de la réponse inflammatoire. Ces réponses inflammatoires stimulées sont à l'origine des symptômes cliniques observés dans les CAPS.

30% des patients souffrant de CINCA/NOMID ne présentent pas de mutation du gène CIAS1. A un certain degré, il peut y avoir corrélation entre le phénotype et le génotype des CAPS ; les mutations retrouvées chez les patients souffrant de formes bénignes n'ont pas été identifiées chez les patients souffrant de formes graves, et vice versa. D'autres facteurs génétiques et environnementaux pourraient moduler la gravité ainsi que les symptômes de la maladie.

### **1.4 Est-elle héréditaire ?**

Les CAPS sont des maladies héréditaires autosomiques dominantes. Cela signifie que la maladie est transmise par le parent qui est malade et qui est porteur d'une anomalie du gène CIAS1. Étant donné que pour chaque gène, toute personne hérite une copie venant de sa mère et une de son père, le risque qu'un parent atteint transmette la copie mutée du gène CIAS1 à son enfant, et donc la maladie, est de 50 %. Des mutations « de novo » (nouvelles) peuvent également se produire ; dans de tels cas, cela signifie qu'aucun des parents ne souffre de la maladie ou n'est porteur d'une mutation du gène CIAS1, mais que le gène s'est altéré lors de la conception. Le risque de transmission des CAPS à un autre enfant relève donc du hasard.

### **1.5 Est-elle contagieuse ?**

Les CAPS ne sont pas contagieux.

---

## **1.6 Quels sont les symptômes principaux ?**

Les éruptions cutanées, symptôme clé commun aux trois maladies, constituent le premier symptôme visible. Quel que soit le syndrome présenté, l'atteinte cutanée présente les mêmes caractéristiques, à savoir des éruptions cutanées maculopapuleuses migratoires (ressemblant à de l'urticaire), généralement non prurigineuses.

L'étendue de ces éruptions cutanées varie d'un patient à l'autre et en fonction de l'activité de la maladie.

Le FCAS, connu auparavant sous le nom d'urticaire familial au froid, se caractérise par de courts épisodes de fièvre récurrents, des éruptions cutanées et des douleurs articulaires déclenchées par une exposition au froid. Parmi les autres symptômes habituellement rapportés, on note une conjonctivite et des douleurs musculaires. Généralement, les symptômes apparaissent entre 1 à 2 heures après une exposition généralisée au froid ou à des variations de températures importantes et ces crises sont de courte durée (moins de 24 heures). Ces crises disparaissent d'elles-mêmes sans traitement. Les patients rapportent fréquemment se sentir bien le matin après une nuit au chaud, puis se sentir mal en cours de journée après avoir été exposés au froid. La maladie apparaît souvent précocement, à la naissance ou au cours des 6 premiers mois de vie. On note la présence d'une inflammation aux analyses de sang pendant les périodes symptomatiques. La qualité de vie des patients souffrant de FCAS varie selon la fréquence et l'intensité de ces symptômes. Cependant, ils ne souffrent généralement pas de complications tardives telles qu'une surdité ou une amylose.

Le MWS se caractérise par des épisodes récurrents de fièvre et d'éruptions cutanées associés à des atteintes articulaires et oculaires, même si les patients ne présentent pas tous de la fièvre. La fatigue chronique est très fréquente.

Les facteurs déclenchant de la maladie ne sont généralement pas identifiés ; une exposition au froid est rarement à l'origine d'une poussée de la maladie. Celle-ci évolue différemment d'un individu à l'autre et varie entre des poussées inflammatoires récurrentes typiques et des symptômes plus permanents. Comme pour le FCAS, les patients souffrant de MWS décrivent souvent une aggravation des symptômes en soirée. Habituellement, les premiers symptômes apparaissent précocement dans la vie mais des cas de maladie plus tardifs ont été rapportés.

---

Les patients souffrent souvent d'une surdité (dans 70 % des cas environ) apparaissant généralement dès l'enfance ou au début de l'âge adulte ; l'amylose représente la complication la plus grave du MWS et se développe à l'âge adulte dans 25 % des cas environ. Cette complication est due à la formation de dépôts d'amyloïde, une protéine spéciale produite par l'inflammation, dans certains organes (tels que les reins, les intestins, la peau et le cœur). Ces dépôts entraînent une perte progressive de la fonction de l'organe, notamment au niveau des reins, qui se manifeste dans ce cas par une protéinurie (présence de protéines dans les urines), conséquence d'un dysfonctionnement rénal. L'amylose n'est pas spécifique aux CAPS et elle constitue une complication d'autres maladies inflammatoires chroniques.

On observe la présence d'une inflammation dans le sang pendant les épisodes inflammatoires ou dans les cas les plus graves, une inflammation en permanence. La qualité de vie de ces patients est variable.

Le CINCA (NOMID) est associé aux symptômes les plus graves du spectre pour ces maladies. Les éruptions cutanées constituent généralement le premier signe ; elles apparaissent à la naissance ou très tôt pendant l'enfance. Un tiers des patients peuvent être des prématurés ou de petite taille de naissance par rapport à l'âge gestationnel. La fièvre peut être intermittente, bénigne voire absente dans certains cas. Les patients rapportent fréquemment de la fatigue. Les inflammations osseuses et articulaires sont de gravité variable ; chez deux tiers des patients, les signes articulaires se limitent à des douleurs et des gonflements articulaires passagers pendant les poussées. Cependant, un tiers des patients souffre d'atteintes articulaires graves et invalidantes dues à des excroissances cartilagineuses. Cette arthropathie avec excroissances peut provoquer des déformations importantes des articulations avec douleurs et limitations de mobilité. Les genoux, les chevilles, les poignets et les épaules sont les articulations les plus souvent touchées de manière symétrique. Les signes radiographiques observés sont caractéristiques. En cas d'arthropathies, celles-ci apparaissent généralement précocement, avant l'âge de 3 ans.

On note des anomalies du système nerveux central chez pratiquement tous les patients ; celles-ci sont dues à une méningite aseptique chronique (inflammation non infectieuse de la membrane située autour

---

du cerveau et de la moelle épinière). Cette inflammation chronique est à l'origine d'une hypertension intracrânienne chronique. Les symptômes associés à cette maladie varient en intensité et comprennent des maux de tête chroniques, parfois des vomissements, de l'irritabilité chez les jeunes enfants et des œdèmes papillaires détectés à l'ophtalmoscopie (examen du fond d'œil). Les patients souffrant des formes les plus graves de la maladie sont parfois atteints d'épilepsie.

De plus, la maladie peut toucher les yeux ; l'inflammation se forme au niveau des parties antérieure et/ou postérieure de l'œil, que des œdèmes papillaires soient présents ou non. Les signes oculaires peuvent dégénérer en cécité à l'âge adulte. On observe fréquemment une surdité de perception qui se développe à la fin de l'enfance ou ultérieurement. Avec l'âge, l'amylose se développe chez 25 % des patients. L'inflammation chronique peut provoquer un retard de croissance et de retard pubertaire. L'inflammation du sang perdure dans la plupart des cas. Après un examen approfondi des patients atteints de CAPS, il s'avère que les symptômes cliniques se recoupent en grande partie. Les patients souffrant de MWS rapportent parfois des symptômes évocateurs d'un FCAS, tels qu'une sensibilité au froid (c'est-à-dire des poussées plus fréquentes en hiver), ou des symptômes évocateurs d'une atteinte bénigne du système nerveux central avec maux de tête fréquents et œdèmes papillaires asymptomatiques, comme ceux observés chez les patients souffrant de CINCA (NOMID). De la même manière, les symptômes associés aux atteintes neurologiques peuvent devenir visibles chez certains patients avec l'âge. Les membres d'une même famille touchés par les CAPS peuvent présenter des symptômes de gravité variable ; néanmoins, aucun cas n'a été rapporté où un membre d'une famille présente une forme grave de CINCA (NOMID) avec arthropathie accompagnée d'excroissances et atteintes neurologiques graves, alors que les autres membres ne souffrent de que formes bénignes de CAPS (FCAS ou MWS bénin).

### **1.7 La maladie est-elle la même chez tous les enfants ?**

Les cas de CAPS sont de gravité très variable. Les patients atteints de FCAS souffrent d'une forme bénigne avec un pronostic favorable sur le long terme. Les patients atteints de MWS souffrent d'une forme plus grave avec surdité et amylose. Les patients atteints de CINCA/NOMID souffrent de la forme la plus grave. Dans ce sous-groupe, les cas sont

---

également variables en fonction de la gravité des atteintes neurologiques et articulaires.

## **2. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT**

### **2.1 Comment diagnostiquer cette maladie ?**

Les CAPS sont diagnostiqués grâce aux symptômes cliniques avant toute confirmation par un test génétique. Il peut être difficile de distinguer les cas de FCAS et de MWS ainsi que les cas de MWS et de CINCA/NOMID, étant donné que les symptômes peuvent coexister dans l'une et l'autre forme. Le diagnostic est basé non seulement sur des symptômes cliniques, mais aussi sur les antécédents du patient. L'examen ophtalmologique (notamment l'ophtalmoscopie), l'analyse du liquide céphalorachidien (ponction lombaire) ainsi que les imageries sont utiles pour distinguer des maladies si semblables.

### **2.2 Peut-on traiter/guérir cette maladie ?**

On ne peut pas guérir les CAPS, étant donné que ce sont des maladies génétiques. Toutefois, grâce aux avancées considérables dans la compréhension de ces troubles, de nouveaux médicaments prometteurs sont maintenant disponibles pour traiter les CAPS et leurs effets sur le long terme sont à l'étude.

### **2.3 Quels traitements existe-t-il ?**

Des travaux récents sur la génétique et la physiopathologie des CAPS ont montré que la surproduction de la protéine IL-1 $\beta$ , une cytokine (protéine) inflammatoire puissante, joue un rôle majeur dans l'apparition de la maladie. Actuellement, un certain nombre de médicaments inhibiteurs de la protéine IL-1 $\beta$  (antagonistes de l'IL-1) sont à différents stades de développement. Le premier médicament utilisé pour traiter ces maladies était l'anakinra. Il a été prouvé que ce médicament contrôle rapidement l'inflammation, les éruptions cutanées, la fièvre, les douleurs ainsi que la fatigue, et ce dans toutes les formes de CAPS. Ce traitement atténue également les atteintes neurologiques de manière significative. Dans certaines conditions, il peut atténuer la surdité et contrôler l'amylose. Malheureusement, ce

---

médicament ne semble pas être efficace contre l'arthropathie avec excroissances. Les doses dépendent de la gravité de la maladie. Le traitement doit être mis en place précocement, avant que l'inflammation chronique ne provoque de lésions organiques irréversibles, telles qu'une surdité ou une amylose. Il doit être administré tous les jours par injection sous-cutanée. Les patients rapportent souvent des réactions locales au niveau des sites d'injection qui disparaissent avec le temps. Le riloncept est un autre antagoniste de l'interleukine IL-1 autorisé par l'Administration de l'Alimentation et des Médicaments aux États-Unis (FDA) chez les patients âgés de plus de 11 ans souffrant de FCAS ou de MWS. Il est nécessaire de réaliser des injections sous-cutanées toutes les semaines. Le canakinumab est un autre inhibiteur de l'interleukine IL-1 récemment autorisé par la FDA et l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour les patients souffrant de CAPS âgés de plus de 2 ans. Il a été montré récemment que ce médicament est efficace chez les patients souffrant de MWS pour contrôler les signes inflammatoires lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée toutes les 4 à 8 semaines. Étant donné que la maladie est d'origine génétique, il est probable que l'inhibition de l'interleukine IL-1 par voie médicamenteuse soit nécessaire sur une très longue durée, voire à vie.

#### **2.4 Combien de temps cette maladie dure-t-elle ?**

Les CAPS sont des troubles à vie.

#### **2.5 Quel est le pronostic à long terme de cette maladie ?**

Le pronostic à long terme du FCAS est favorable, mais la qualité de vie peut être affectée par les épisodes de fièvre récurrents. Dans le cadre du syndrome MWS, une amylose ainsi qu'un dysfonctionnement rénal peuvent influencer le pronostic à long terme. La surdité constitue également une complication importante sur le long terme. Les enfants souffrant de CINCA peuvent présenter un trouble de la croissance au cours de la maladie. Dans les cas de CINCA/NOMID, le pronostic à long terme dépend de la gravité des atteintes neurologiques, neurosensorielles et articulaires. L'arthropathie hypertrophique peut être à l'origine de graves déficits. Les patients souffrant des formes les plus graves peuvent mourir prématurément. Les traitements à base

---

d'inhibiteurs de l'interleukine IL-1 ont grandement amélioré le pronostic des patients souffrant de CAPS.

### **3. VIE QUOTIDIENNE**

#### **3.1 Quels sont les effets de la maladie sur la vie quotidienne de l'enfant et de sa famille ?**

Les épisodes récurrents de fièvre peuvent affecter la qualité de vie des patients. Le diagnostic n'est souvent posé que tardivement, d'où une anxiété grandissante des parents et des procédures médicales parfois inutiles.

#### **3.2 Qu'en est-il de l'école ?**

Il est essentiel que les enfants souffrant de maladies chroniques continuent d'aller à l'école. Certains facteurs pouvant perturber l'assiduité, il est important d'expliquer les besoins spécifiques de l'enfant à ses professeurs. Les parents et les professeurs doivent faire tout leur possible pour permettre aux enfants malades de participer normalement aux activités scolaires, afin de garantir leur réussite sur le plan scolaire et de leur permettre d'être acceptés et appréciés par leurs amis ainsi que par les adultes. La future intégration dans le monde du travail est essentielle pour le jeune patient et représente à ce titre un des objectifs de la prise en charge globale des patients souffrant de maladies chroniques.

#### **3.3 Qu'en est-il du sport ?**

Pratiquer un sport constitue un aspect essentiel de la vie quotidienne d'un enfant en pleine santé. Le traitement vise notamment à permettre aux enfants de mener une vie aussi normale que possible et de ne pas se sentir différents des autres enfants. Par conséquent, l'enfant peut participer à toutes les activités physiques dans la limite de ses forces. Cependant, une diminution de l'activité physique et du repos peuvent être nécessaires pendant les phases aiguës.

#### **3.4 Qu'en est-il du régime alimentaire ?**



---

Il n'existe aucune recommandation spécifique sur le plan nutritionnel. En général, l'enfant doit suivre un régime alimentaire équilibré et normal pour son âge. Un régime alimentaire sain, équilibré composé de protéines, de calcium et de vitamines en quantités suffisantes est en effet recommandé pour tous les enfants en pleine croissance.

### **3.5 Les conditions météorologiques peuvent-elles influencer l'évolution de la maladie ?**

De basses températures peuvent déclencher les symptômes.

### **3.6 Peut-on vacciner les enfants ?**

Oui, l'enfant peut et doit être vacciné ; néanmoins, il convient d'en informer le médecin traitant avant toute administration de vaccins vivants atténués, afin que celui-ci puisse donner de recommandations appropriées aux parents au cas par cas.

### **3.7 Quels sont les effets de la maladie sur la vie sexuelle, la grossesse et la contraception ?**

À ce jour, il n'existe aucune donnée à ce sujet. Généralement, il est préférable de prévoir une grossesse comme pour toute maladie auto-inflammatoire, afin d'adapter le traitement par avance compte tenu des effets indésirables potentiels des agents biologiques sur le fœtus.